

Szülési aszfixia, hipoxiás-iszkémiás encefalopátia

Dr. Kóbor Jenő

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum
Gyermekegyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Centrum

Az asphyxia (gör.: *α-σφυγμός*, asphygmia = a szívverés hiánya) lényege, hogy legtöbbször az anya és magzat közötti keringészavar következtében a vér oxigéntartalma csökken, széndioxid és savi vegyhatású anyagai emelkednek, ami összességében lokális agyi és szisztémás hatást eredményez. A magzati hipoxémia önmagában is energiahiányhoz és acidózishoz vezet, iszkémiával társulva azonban sokkal súlyosabb helyzet alakul ki, mivel az oxigénhiány súlyosabb, az energiaforrás glukóz is hiányzik, az anyagcseretermékek eltávolítása sem valósul meg, és a hyperkapnia további hatásokat eredményez. A magzati aszfixia nemcsak az idegrendszert, hanem valamennyi egyéb szervet, kiemelten a kardiovaszkuláris rendszert is érinti, aminek az idegrendszer szempontjából is fontos következményei vannak. A perinatális aszfixia kialakulhat prae-, intra-, vagy postnatálisan, gyakorisága élveszüléseként 1,5–4‰ közé tehető, többségük ante-, ill. intrapartum zajlik.

Az aszfixia következménye változó, számos körülmény befolyásolja, így fontos az aszfixia mértéke, fellépésének ideje és oka, a magzat gestációs kora, a magzat/újszülött neme, a cerebrum aktuális állapota, egyéb szervek érintettsége, illetve a fiziológiás neuroprotektív mechanizmusokban rejlő kompenzációs lehetőségek. Mindezek együttes erejeként egyes esetekben aszfixiát követően az integritás megtartott lehet, további tünet nem jelentkezik, más esetekben neurális diszfunkció alakul ki újszülöttkori tünetekkel, extrém súlyos esetben pedig intrauterin elhalás is lehetséges.

1. táblázat

1. aszfixia mértéke
 - fiziológias
 - súlyos: törzsdúc-thalamus lézió
 - részleges, elhúzódó: vízválasztó terület
2. aszfixia ideje, oka
 - anyai ok: hypoxia, fertőzés, kardiovaszkuláris betegség, vérnyomás csökkenés vagy emelkedés, drogok
 - magzat: kardiomyopátia, anémia, fertőzés, hydrops foetalis
 - intrauterin tényezők: uterus, méhlepény, köldökzsinór rendellenességek
 - intrapartum események: téraránytalanság
 - posztnatális ok: légzésszavar, kongenitális viciium, kardiomyopátia, PFC, szepszis.
3. magzat gesztációs kora
 - ér határterületek: érett: paraszagittális, kora: periventrikuláris
 - glukóz igény/tartalék – kora, IUGR
 - neurotranszmisszió fejlettsége
 - autoreguláció stabilitása
4. nemi dimorfizmus
 - ICP gyakoribb fiúkon
 - nNOS/PARP-1 lányokon védő, fiúkon károsító
 - fiúk érzékenyebbek excitátoros aminosavakra, lányok apoptózisra
5. cerebrum aktuális esékenysége
 - fertőzés, láz
 - vérzékenység: vaszkuláris vagy hemosztatikus okból
6. egyéb szervi érintettség
 - kardiovaszkuláris
 - tüdő, gasztrointesztinum
 - anyagcsere (SIADH, Na↓, myoglobinúria), DIC
 - vese, mellékvese
7. fiziológias neuroprotekció
 - fiziológias fejhőcsökkenés
 - gátló neurotranszmitterek
 - posztisztkémiás CBF↑
 - antiapoptotikus neurotrofinok

Az aszfixiából lehetségesen származó újszülöttkori klinikai tünetegyüttest hipoxiás-iszkémiás encefalopátiának (HIE) nevezzük. A tünetek nem specifikusak, egyéb okból – anyagszere betegség, fertőzés, trauma, stb. – is kialakulhatnak ilyen tünetek. A HIE kimenetele is változó, enyhébb esetben gyógyulás lehetséges, közepes/súlyos esetben gyakoriak a kései maradványtünetek, a legsúlyosabb betegek pedig meghalhatnak. A maradványállapotok között klasszikus tünetek az infantilis cerebrális parézisek (ICP) különböző formái. Az ICP gyakorisága 2/1000 élveszülés. Fontos hangsúlyozni, hogy háttérében az ante- vagy intrapartum aszfixián kívül számos más ok is állhat. Értett újszülöttön az ICP-k háttérében 70–80%-ban antepartum ok áll, míg intrapartum ok az esetek csupán 10–15–20%-ában áll.

Ahhoz, hogy egy kései ICP háttérében intrapartum aszfixia okként felmerüljön, szükséges, hogy a szülészeti anamnézisben szerepeljen erre hajlamosító esemény, valamint, hogy az újszülött a HIE tüneteit mutassa (American College of Obstetricians and Gynecologists 2003).

Kompenzáció

A lezajlott aszfixia után több kompenzációs mechanizmus lép működésbe. Így az agyi energiaigényes folyamatok csökkennek, ennek jele az újszülött szoporózus állapota. Az agyi autoreguláció – bár kisebb kapacitással – újszülötteken is működik, így csökkenő perfúzió esetén az agyi erek kitágulnak. További, szisztémás hatások, a pulzus, a vérnyomás emelkedése is fokozza az agyi vérátáramlást. Súlyos aszfixia esetén azonban a kompenzáló mechanizmusok kimerülnek, az agyi autoreguláció megszűnik, az agyi vérátáramlás a szisztémás keringést passzívan átveszi, így csökkenő szisztémás vérkínálat esetén csökken az agyi vérátáramlás, és az újszülöttön HIE tünetei jelennek meg.

A HIE patomechanizmusa

Az agyi hypoxia-iszkémia mélyreható változásokat eredményez a sejtszintű folyamatokban is.

A csökkenő pH miatt számos normál enzimfolyamat sérül. Jelentősebb az agyi energia (ATP) szint csökkenése, ami miatt a transzmembrán pumpa funkciók károsodnak. A Na^+K^+ -ATPáz károsodása miatt az intracelluláris nátrium szint emelkedik, ami neuronokban részben cytotoxicus ödémával, részben depolarizációval jár. A glia sejtek energia-csökkenése miatt a glutamát visszavétel károsodik, így fokozott glutamát hatás alakul ki. Ez az AMPA receptorok aktiválásával Na^+ , míg az NMDA

receptorok aktiválásával Ca^{++} beáramlást eredményez. A glutamát ezeken túl metabotropikus receptorokat is aktivál, ami részben az endogén raktárakból további Ca^{++} felszabaduláshoz, részben kóros anyagcsere hatásokhoz vezet. Egy további transzmembrán pumpa a Ca^{++} ATP-áz, melynek sérülése szintén emeli az intracelluláris Ca^{++} szintet. A súlyosan emelkedett Ca^{++} szint részben kóros depolarizációt, klinikailag görcsöket, részben pedig kóros enzimaktiválódást – proteázok, lipázok, szabadgyökök termeléssel is járó foszfolipázok, xantin oxidáz és NO-szintáz – eredményez. Ennek következtében pedig a sejtek strukturális fehérjéi, makromolekulái károsodnak, végeredményben pedig a sejt elpusztul. A súlyos aszfixia korai időszakában kialakuló energiahiánynak ezt a szakaszát elsődleges energiahiánynak, a sejtpusztulásnak ezt az útját pedig nekrotikus sejthalálnak nevezzük.

Az aszfixiás perfúziós és gázcsere zavar rendeződése vagy rendezése (reszuszcitáció) után a vérgáz értékek és az energiaellátottság, továbbá az acidózis is rendeződik. Mégis, ha az aszfixia hatása elég súlyos volt, a perfúzió helyreállása után 2–6 órás látens időszakot követően egy második szakaszban további kóros-káros folyamatok indulnak be, illetve folytatódnak, melyek 2–3 napon át fokozott mértékben tartanak (reperfúziós károsodás). Oka nem teljesen világos. Feltételezik, hogy az első szakban károsodott mitokondriális enzimfolyamatok nem rendeződnek teljesen, s a már rendelkezésre álló oxigén jelenlétében az elhárító mechanizmusok kapacitását meghaladó mennyiségben termelődnek szabad gyökök, részben az arachidonsav úton, részben a xantin oxidáz, részben pedig a NO-szintáz révén. A keletkező szabadgyökök a mitokondriumokat tovább károsítják, belőlük citokróm C szabadul fel, ami kaszpáz enzimeket aktiválva beindítja a sejtmagban a genetikailag kódolt, ún. programozott, vagy apoptotikus sejthalált. Számos adat van arra, hogy az apoptotikus sejthalálhoz vezető másodlagos energiahiány időszakában a szabadgyökökön kívül különböző gyulladásoz mediátorok (IL-1 β , IL-6, TNF- α , α - és β -kemokinek, neutrofil invázió) is nagyon fontos, többnyire károsító, néha azonban védő jellegű szerepet játszanak.

A HIE tünetei

A HIE különböző súlyosságú tünetei az újszülött eszmélete, motoros tünetei (izomtónus, tartás, spontán mozgások, reflexek), görcsök jelenléte vagy hiánya, és a légzés állapota alapján ítéltethők meg. Enyhe esetben eszméletzavar nem jellemző, irritabilitás, remegés, hiperreflexia előfordulhat, az izomtónus normális vagy ingadozik, a Moro- és az

inreflexek élénkek vagy fokozottak, az egész baba összessége egy irritált benyomást kelt. Görcsök nincsenek, légzészavar nincs, a prognózis kedvező. Közepes esetben néhány napos letargia, apátia észlelhető, ébresztésre remegés a válasz, az izomtónus nyugalomban csökkent, ingerre fokozódik, a spontán mozgások szegényesek, a reflexek deprimáltak, görcs előfordulhat. Maradványok a betegek 20–50%-ánál figyelhető meg.

Súlyos esetben – az anyagcsere-folyamatokkal párhuzamosan – fokozatosan súlyosbodó tünetek észlelhetők. Az első 12 órában enyhébb-súlyosabb eszméletzavar alakul ki, mely az első 1–3 napban mélyül. A motóriumra mélyülő hypotonia, kevés mozgás, renyhe vagy kiválthatatlan reflexek jellemzők. Egyre súlyosabb görcsök indulnak be. A légzésvizsgálatra az első órákban tachypnoe, dyspnoe, periodikus légzés, súlyosabb esetben apnoe jellemző. Légzésleállítás jellemzően a második naptól jelentkezik, egyéb agytörzsi tünetek – okulomotor zavarok, szopó reflex kiesése – kíséretében. Korai halálozások ebben az időszakban szoktak jelentkezni. Az első 3–4 napot követően a légzés fokozatosan rendeződik, a görcsök csökkennek, a stupor mérséklődik, a hypotonia lassan, hetek, hónapok alatt spasticitásba mehet át. Jellegzetes, hogy a táplálkozási reakciók sokáig károsodottak maradnak.

A HIE diagnosztikája az aszfixiát előidéző eseményen és a klinikai tüneteken alapszik. Előidéző esemény, illetve aszfixia hiányban fontos, hogy gondoljunk a neonatális encefalopátiát előidéző egyéb lehetséges okokra is – anyagcsere betegségek, neuroinfekció, szepszis, trauma, stb. Műszeres vizsgálatok részben a differenciáldiagnosztikát szolgálják (pl. liquor, CT), részben a hipoxiás-iszkémiás károsodás kiterjedését (MRI, DWI), metabolikus (MRS, szérum protein S-100B, NSE, NPBI, CK-BB, CK-MB), vagy az agyműködésre gyakorolt hatását mutathatják (EEG, amplitúdó-integrált EEG, aEEG, BAEP).

A HIE hagyományos kezelése

A jelenlegi klinikai gyakorlatban a kezelés az aszfixia elhárítása (reszuszcitáció), az energiahány (normoglykaemia) rendezése, a vitális paraméterek biztosítása (acidózis rendezése, normoxaemia, normokapnia, normovolaemia, normotenzio, normotermia), és a görcsoldás (phenobarbiturat, phenytoin, benzodiazepinek). Ödéma csökkentésre, ha a keringés állapota megengedi, legfeljebb enyhe folyadék megszorítás alkalmazható, a gyógyszeres kezelések – dexamethason, mannitol – nem kontrollált vizsgálatok szerint nem befolyásolják az agyi perfúziót.

Hypokapnia az esetleges iszkémia veszélye miatt nem javasolt és nem helyeselhető a „permisszív hyperkapnia” alkalmazása sem. Úgy tűnik, az agyödéma inkább következménye és nem oka a kialakuló károsodásoknak.

2. táblázat

tünet	1. stádium	2. stádium	3. stádium
eszmélet	túl élénk	letargia	stupor, kóma
sp mozgás	normál	csökkent	nincs
tónus	élénk	hypotóniás	flaccid
tartás	enyhe dist flex	dist flex, egyéb ext	decerebrációs
szopás	renyhe	renyhe	nincs
Moro	élénk	renyhe	nincs
pupilla	mydriasis	miosis	dev / mydr / nem reagál
szív	tachycard	bradycard	ingadozó
légzés	spontán	periodikus	apnoe
ín rfx	hiperaktív	hiperaktív	nincs
myoklonus	van	van	nincs
görcs	nincs	gyakori	decerebráció
EEG	normál	alacsony / görcsjel	burst-suppr. / izoelekt.
tartam	0–24 óra	2–14 nap	napok-hetek
prognózis	jó (~100%N)	~75%N (ha<5-7 nap)	~ 100% exit/súlyos maradv.

Neuroprotektív törekvések a HIE kezelésében

Új törekvés a kezelésben az elsődleges és másodlagos energiahány között fennálló látens időszak kihasználása neuroprotektív eljárások alkalmazása, az apoptotikus sejthalál csökkentésére, ezáltal a késői károsodások mérséklésére.

A kezelés azon érett újszülötteknél jön szóba, akik belül vannak az 5–6 órás időablakon és akiknél közepes, vagy súlyos maradvány prognosztizálható. A veszélyeztetettség megítélésére hagyományosan a magzati mekónium ürítés, a magzati szívhangok, a magzati/köldök zsinór pH és az Apgar értékek használatosak. Ezek azonban, bár tükrözik a fenyegető állapotot, a hosszú távú kimenetelre nem igazán adnak támpontot. Például

a magzatvíz a szülések 20%-ában mekóniumos, de 99,6%-uknál a későbbiekben semmilyen maradvány nem alakul ki.

3. táblázat

1. *Energiaforrás pótlása*

glukóz, barbiturát, enyhe hyperkapnia, hypotermia

2. *Glu hatás csökkentése*

a) felszabadulás gátlása: Ca^{++} csat blokkoló, Mg, adenosin, hypotermia

b) visszavétel fokozása: hypotermia

c) Glu-R blokkolás: NMDA: MK-801, Mg, ketamin, dextrometophan

3. *Intracelluláris folyamatok gátlása*

a) Ca^{++} csatorna blokkolók, Mg^{++}

b) szabadgyökök gátlók

szintézis gátlók: allopurinol, indomethacin, vas-kelátorok, nNOS gátlók

szkevendzserek: N-ac-Cys: glutathion prekursor, E vit, spin csapdák, 21-aminoszt

c) gyulladás gátlás (leukocyta/mikroglia/citokin): neutropenia, PAF antagonist, IL-1 recept. antagonist, a pentoxyphyllin TNF- α antagonist hatású

d) antiapoptóikus szerek: EPO, melatonin, xenon, monoaminogangliosidok, 17 β -ösztadiol

4. *Hypoxiás prekondicionálás*: növekedési faktorok: IGF, BDNF, NGF, GH

5. *Neurális őssejt kezelés*

a) hippocampusban (SVZ, GD) felnőttben is szaporodnak idegsejtek

b) intraventrikulárisan újszülött rácsáló/főemlős hypoxiában \rightarrow a sérült területre migrál, differenciálódik, fokozza a regenerációt, angiogenezist, túlélést, gyulladást csökkent

Ezek önmagukban tehát nem alkalmasak sem arra, hogy kiválasszuk a kezelendő újszülötteket, sem pedig arra, hogy egy esetleges kései maradvány esetében erre alapozva „szülési hypoxiát” tételezzünk fel a tünetek hátterében. A maradványtünetekre veszélyeztetett és így neuroprotektív kezelésre jelölt újszülöttek kiválasztása a Sarnat által 1976-ban kialakított, és módosított skála alapján történik. Egyes vizsgálatokban figyelembe veszik az aEEG-n látható eltéréseket is.

A neuroprotektív kezelések elvi lehetőségei – melyekkel kiterjedt állatkísérletek folynak – az energiaigény és ellátás közötti különbség csökkentése (glukóz, barbiturát, enyhe hyperkapnia, hypotermia), a glutamát hatás csökkentése (a felszabadulás gátlása, a visszavétel fokozása, a Glu receptor blokkolása), egyes intracelluláris folyamatok gátlása (Ca^{++} csatorna blokkolók, szabadgyökök gátlók, szintézis gátlók és szkevendzserek, a gyulladás gátlók, antiapoptóikus szerek), a hypoxiás prekonkondicionálás és a neurális összejt kezelés. A megoldástól sajnos még távol vagyunk. Fontos elvi szempont, hogy a pathomechanizmus sok eleme fiziológiás mértékben és szabályozott módon a normál működésben, az idegrendszer fejlődésében fontos szerepet játszanak, így túlzott befolyásolásuk egyes vonatkozásokban akár ártalmas is lehet.

Fenti neuroprotektív lehetőségek közül néhányal már biztató klinikai eredmények is születtek.

Hypotermia

A leginkább előtérben álló kezelés a hypotermia, a magtemperatúra 33–34°C-ra történő hűtése. Az egész test hűtését először 1959-ben egy svéd orvos (Westin) írta le először, majd kezdeményezése a Silvermann-féle normotermiás koncepció előtérbe kerülésével feledésbe merült. A fej hűtésével szerzett tapasztalatairól először Kopchev számolt be Moszkvában, 1985-ben. A módszer randomizált, kontrollált vizsgálatban történő alkalmazásáról az utóbbi évtizedben számos közlemény jelent meg. Hatásmechanizmusa nem pontosan ismert, csökkenti az anyagcserét, stabilizálja a vér-agy gátat, csökkenti az agyödémát, az acidózist, az anyagcserét, a Glu felszabadulást, a proteolízist, a szabad gyökök és az NO keletkezést és az apoptózist. 3 nagy, 18 hónapos követéses vizsgálatban randomizált 767 beteg metaanalízise szerint a 3 napig alkalmazott egész test vagy fej hűtéssel a kezeltéknél a halálozás és a közepes vagy súlyos maradványtünetek (mentális fejlődési index <70, elmaradó nagymozgás fejlődés, súlyos kétoldali látás- vagy halláscsökkenés) együttes száma szignifikánsan kevesebb volt (Edwards, BMJ 2010). A kedvező hatás sokkal kifejezettebb volt a Sarnat 2-es stádiumú betegeknél, viszont ha csak a legsúlyosabbakat külön vizsgálták, nem volt szignifikáns különbség. A halálozást, a súlyos pszichomotoros retardációt, a cerebrális parézist, a látás- és halláscsökkenést, mint kimeneti mutatót külön-külön vizsgálva a halláscsökkenés kivételével mindegyiknél szignifikánsan kedvezőbb kimenetelt észleltek a kezeltéknél. Súlyos mellékhatást nem észleltek. Ezek alapján az International

Liaison Committee on Resuscitation 2008-ban kiadott állásfoglalása alapján tervezik, hogy a hypotermia rutin klinikai alkalmazását javasolják.

A hyoptermiával kapcsolatos további kérdések: Érdemes-e már szállítás közben elkezdni? Érdemes-e 6 órán túl elkezdni, illetve 72 órán túl folytatni? Érdemes-e súlyos HIE esetén alkalmazni? A kedvező hatás fennmarad-e 18 hónapon túl? Egyéb támadáspontú neuroprotektív kezeléssel kombinálva fokozható-e a hatás?

Allopurinol

Az allopurinol több ponton hat a szabadgyökök ellen: gátolja a xantin-oxidázt, közömbösíti a szabadgyököket és kelát képző a szabad vassal szemben. Randomizált kontrollált humán vizsgálatokról egy szegedi és egy utrechti munkacsoport számolt be. Van Bel 1998-ban magzati distress jeleit mutató 22 újszülöttet 40 mg/kg allopurinollal vagy placebóval kezelt a megszületés után 4 órán belül. Szignifikáns hatást észleltek a szabadgyök keletkezés csökkenésében, az agyi térfogat és az EEG aktivitás megtartásában (Van Bel, Pediatrics 1998). Ennek alapján nagyobb betegszámú vizsgálatot terveztek, melyet azonban megszakítottak, mivel egy időközi értékelés során úgy találták, hogy nem volt kedvező hatás sem a halálozás, sem az EEG vonatkozásában. Az eredménytelenség okaként két dolgot vetettek fel. Az egyik, hogy betegek 90%-a a súlyos HIE (Sarnat 3) csoportba tartozott, ahol a hypotermia hatásossága is kérdéses. A másik feltételezett ok, hogy a 4 órás kor előtt kezdett kezelés is kései lehetett az érintett patogenetikai folyamat gátlásához (Benders, ArchDisChild 2006). Ezen a ponton nagyon fontos Boda professzor úr és munkacsoportjának vizsgálata (Boda, Prenat Neonat Med 1999). Normál egészséges terhességben 24 éret és 44 koraszülő anyának a vajúdás indulásakor szájon át 600 mg allopurinolt adtak. Azt találták, hogy a gyógyszer minden újszülött vérében megjelent, bár a legkorábbi szülés a beadás után már 23 perccel bekövetkezett. Az anyai és a köldökszínór allopurinol, ill. húgysavszint között szoros korreláció volt. 24 óra múlva az újszülöttek allopurinol szintje a köldökszínór vérhez képest ugyan csökkent, de még terápiás tartományban volt, és a szérum húgysav szint szignifikánsan alacsonyabb volt. Összegezve: a terhes anyának szájon át adott allopurinol gyorsan átjut a magzatba és kifejti hatását. Ez a megközelítés azért nagyon fontos, mert a legkorábbi kezelési lehetőséget biztosítja, ami hatását akár már az elsődleges energiahány szakában, a nekrotikus sejthalálra is kifejtheti.

Egy ezen koncepció alapján tervezett vizsgálatban (Torrance, Pediatrics 2009) 55 magzati distressz jeleit mutató vajúdónak 500 mg allopurinolt adtak intravénásan. A gyógyszer ott is átjutott a placentán, és az agyi károsodás monitorozására vizsgált protein S-100B a terápiás allopurinol szintet elérő babákban szignifikánsan alacsonyabb volt. Fontos szignifikáns korrelációt találtak az artériás köldökvér allopurinol és protein S-100B szint között is. Fontos, hogy a betegválasztás itt a magzati distresszen alapult, akiknél még nem megmondható, hogy kialakul-e mélyebb aszfixia és HIE vagy sem. Ennek ellenére ez a megközelítés azért ígéretes, mert mellékhatás nem ismert, viszont a potenciálisan veszélyeztetettek számára a legkorábbi kezelési megközelítést teszi lehetővé.

Erythropoetin (EPO)

Az EPO amellet, hogy a vérképzést fokozza, csökkenti az apoptózist, a gyulladást és fokozza a neurogenezist. Zhu és mtsai randomizált vizsgálatukban 153 Sarnat 2 és 3 stádiumú beteget 20–24 órás életkortól kezdve placebo kontrollal szemben 300 vagy 500 E/kg EPO-val kezelt 2 naponta 2 hétig (Zhu-C ea, Pediatrics 2009; 124:e218). A kezelt kimenetele halálozás és a maradványtünetek szempontjából szignifikánsan jobb volt, a korábbiakhoz hasonlóan az enyhébbeknél a kedvező hatás sokkal kifejezettebb volt. Nemek szerinti bontásban a lányoknál a jobb kimenetel szignifikáns volt, a fiúknál azonban nem. Mellékhatást nem észleltek, bár egy 2. fázisú felnőtt kori sztrók vizsgálatot a koponyaűri vérzések emelkedése miatt le kellett állítani. A különböző EPO dózisok hatékonysága között nem találtak különbséget. Az EPO alkalmazását egyszerűbbnek tartják, mint a hypotermiát, és kiemelik, hogy a hatás annak ellenére kimutatható volt, hogy a kezelést 20–24 órás korban kezdték. Összegezve: a vizsgálat szerint ez az EPO rezsim különösen közepesen súlyos HIE után és főként leány újszülötteken hatásosan mérsékli a kései maradványokat.

Összefoglalóan megállapítható, hogy nemcsak kísérletes, hanem humán vizsgálati eredményeink is biztatóak, hogy az elsősorban a családokra, de az egészségügyre és a társadalomra is mind lelki, mind szociális, mind pedig anyagi szempontból nagy terhet róvo hipoxiás-iszkémiás encefalopátia, illetve annak kései maradványa mérsékelhető lesz.